

**Der Einfluß von Methamphetamin
und Propranolol einzeln und in Kombination auf
den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber**

von
Wolfgang J. Fickl
aus
Karlsbad



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. F. Heim

Der Einfluß von Methamphetamin und Propranolol einzeln und in Kombination auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Wolfgang J. Fickl

aus

Karlsbad

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin
Referent: Prof. Dr. C.-J. Estler
Korreferent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 3. 1970

Herrn Prof. Dr. F. Heim, sowie
Herrn Prof. Dr. C.-J. Estler möchte
ich danken für die Überlassung des Themas
und für die wertvolle Unterstützung bei
der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. E I N L E I T U N G	3
II. M E T H O D I K	7
III. E R G E B N I S S E	8
IV. D I S K U S S I O N	11
V. Z U S A M M E N F A S S U N G	18
VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	20
VII. A B B I L D U N G E N	23
VIII. L E B E N S L A U F	

Methamphetamin (β -Phenylisopropylmethylamin), im Handel als Pervitin, wird in der Medizin vorwiegend als zentrales Stimulans und als Appetitzügler verwendet. Als Phenyläthylaminderivate sind Methamphetamin und das ihm wirkungsgleiche Amphetamin chemisch mit den körpereigenen Sympathicuswirkstoffen Adrenalin und Noradrenalin verwandt. Sie besitzen deshalb neben ihrer zentral erregenden Wirkung auch ausgeprägte sympathicomimetische Eigenschaften, die sich vor allem am Herzen, am Gefäßsystem und an verschiedenen anderen glattemuskulären Organen äußern. Aber auch der Stoffwechsel wird durch Amphetamin und Methamphetamin in ähnlicher Weise beeinflusst wie durch Adrenalin oder Noradrenalin. Diese Übereinstimmung der Wirkungen von Amphetamin und Methamphetamin einerseits und Adrenalin bzw. Noradrenalin andererseits ergibt sich aus dem Wirkungsmechanismus. Es wird heute allgemein angenommen, daß die genannten peripheren Effekte von Amphetamin und Methamphetamin über eine sogenannte indirekte sympathicomimetische Wirkung zustande kommen. Man stellt sich diese Wirkung so vor, daß Amphetamin oder Methamphetamin in die Speichergranula der sympathischen Nervenendigungen aufgenommen werden und die dort gespeicherten hormonalen Überträgerstoffe Noradrenalin bzw. Adrenalin verdrängen.

Die aus den Speichern freigesetzten Katecholamine diffundieren dann zu den adrenergen Rezeptoren und lösen dort eine Sympathicuswirkung aus. (Fleckenstein & Stöckle; Goodman und Gilman; Muscholl).

Zu den Eigenschaften die Methamphetamin mit den Katecholaminen gemeinsam hat, gehört auch die Stoffwechselsteigerung, die z.B. von Heim und Mitarb. bei Mäusen nachgewiesen wurde und die sich in einer mehrere Stunden lang anhaltenden Steigerung des Sauerstoffverbrauchs der Tiere äußert. Diese Zunahme des Sauerstoffverbrauchs kann die Folge der stark erhöhten motorischen Aktivität der Tiere sein. Sie kann aber auch der Ausdruck einer allgemeinen calorigenen Wirkung der Katecholamine sein, die u.a. von Strubelt beschrieben wurde, und damit unabhängig von dem Erregungszustand der Tiere auftreten.

Gleichgültig welche Hypothese zutrifft, setzt eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels, für die die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs ein Indikator ist, immer eine entsprechende Bereitstellung von oxydierbarem Substrat für den Zellstoffwechsel voraus. Dabei kommen vor allem zwei Substrate in Frage: Kohlenhydrate und Fettsäuren. Die Fettsäuren stammen aus dem Depotfett, wo sie durch die Spaltung von Triglyceriden gewonnen und an das Blut abgegeben werden. Die Kohlenhydrate entstammen wohl ausschließlich der Leber, da diese das einzige Organ ist, das nennenswerte Mengen von Glykogen als Reservekohlen-

hydrat speichert. Die Glykogenvorräte der anderen Organe sind demgegenüber gering.

Man kann also vermuten, daß unter dem Einfluß von Methamphetamin Veränderungen im Fettstoffwechsel und auch im Kohlenhydratstoffwechsel auftreten werden, wobei die Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel sich vor allem in der Leber bemerkbar machen sollten. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluß von Methamphetamin auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber untersucht. Die unter Methamphetamin auftretenden Veränderungen des Fettsäure- und Muskelstoffwechsels sind der Gegenstand einer anderen Versuchsserie (Fröhlich).

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die nach Methamphetamin auftretenden Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel der Leber durch Propranolol antagonistisch beeinflußt würden. Diese Frage erschien uns deshalb von Wichtigkeit, da Estler und Ammon gezeigt hatten, daß Propranolol die Methamphetaminerregung der weißen Maus abschwächt. Die geplanten Untersuchungen sollten dazu beitragen, zu klären, inwieweit die Hemmung der Methamphetaminerregung durch eine Störung der Substratversorgung der Muskulatur bedingt sein könnte.

Eine Störung der Substratversorgung bei den mit Methamphetamin + Propranolol behandelten Tieren lag durchaus im Bereich des Möglichen, denn Propranolol gilt aufgrund

seiner strukturellen Verwandtschaft mit den adrenergen Überträgerstoffen als kompetitiver Blocker der adrenergen β -Rezeptoren, über deren Erregung z.T. auch die Stoffwechselwirkungen der Katecholamine vermittelt werden. Da β -Rezeptorenblocker die durch Alkohol und Kältestreß ausgelöste Glykogenolyse in der Leber aufheben können (Ammon und Estler, Estler und Mitarb.), so bestand die Möglichkeit, daß Propranolol auch eine durch Methamphetamin verursachte Stimulierung des Glykogenabbaus in der Leber verhindern könnte, sei es daß diese durch direkten Angriff des Methamphetamin selbst an den Rezeptoren, sei es daß sie indirekt durch freigesetztes Adrenalin verursacht sei.

Im einzelnen wurden in der vorliegenden Studie an weißen Mäusen der Einfluß von 3 mg/kg Methamphetamin HCl und von 5 mg/kg razemischem Propranolol HCl einzeln und in Kombination auf den Gehalt der Leber an Glykogen, Pyruvat und Lactat sowie auf den Blutzuckerspiegel in den auf die Arzneimittelgabe folgenden 2 Stunden bestimmt.

Methodik:

Alle Versuche wurden an ausgewachsenen NMRI-Mäusen durchgeführt, die vor und während des Versuchs mit Standardfutter (Altromin R) und Wasser ad libitum ernährt worden waren. Die Tiere erhielten unmittelbar vor dem Versuch 3 mg/kg Methamphetamin.HCl s.c. oder 5 mg/kg dl-Propранolol.HCl i.p. oder beide Pharmaka gleichzeitig in den oben genannten Dosen. Nach 1 bzw. 2 Stunden wurden Tiere durch Einfrieren in flüssige Luft getötet. Dieses Verfahren dient dazu das Gewebe rasch unter 0° abzukühlen und so Stoffwechselreaktionen möglichst schnell abzustoppen. Hautnahe gelegene Proben von Lebergewebe wurden in noch gefrorenem Zustand präpariert und unter Vermeidung vorzeitiger Erwärmung enteweißt und schonend extrahiert. Als Enteweißungsmittel diente für die Glykogenbestimmung 80%-iges Methanol, für die Bestimmung von Pyruvat und Lactat Perchlorsäure. Die Glykogenbestimmung erfolgte nach der kolorimetrischen Mikromethode von Kemp u. Kits van Heijningen. Der Glykogengehalt wird in μ Mol Glucoseäquivalente /g Gewebe angegeben. Pyruvat wurde enzymatisch in Anlehnung an das Verfahren von Bücher, unter Verwendung von Biochemica-Test-Combinationen der Firma Boehringer-Mannheim, bestimmt, Lactat ebenfalls enzymatisch in Anlehnung an die Methode von Scholz und Mitarbeiter. Zur Gewinnung von Blut für die Blutzuckerbestimmung wurden Mäuse durch Genickbruch getötet, dekapitiert und entblutet. Die Bestimmung des Glucosegehaltes wurde mit Hilfe der Glucoseoxydase-Methode von Hugget- und Nixon u. Mit-

arbeiter durchgeführt. Je nach zu erwartender Streuung kamen für jede Behandlung und Versuchszeit 9 - 20 Einzeltiere in den Versuch.

Die Versuchsergebnisse wurden mit Hilfe des t-Tests statistisch überprüft. Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurden dabei als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 0,05$ betrug (Weber).

Ergebnisse

Methamphetamin

3 $\mu\text{g/g}$ Methamphetamin s.c. rufen bei den Mäusen einen Abfall des Glykogengehalts in der Leber hervor, der nach 1 Stunde noch nicht signifikant ist. Nach 2 Stunden ist der Glykogengehalt bereits um 25% abgesunken (Abb. I - 1). Auch der Pyruvatgehalt der Leber sinkt während der Methamphetaminbehandlung kontinuierlich ab. Die Abnahme beträgt nach 1 Stunde 26%, nach 2 Stunden 46% (Abb. I - 2). Der Lactatgehalt verringert sich zur gleichen Zeit im gleichen Verhältnis wie der Pyruvatgehalt, nämlich um 26% in der ersten und um 41% innerhalb von 2 Stunden. Diese Veränderungen sind ebenso wie die des Pyruvatgehaltes signifikant (Abb. I - 3). Der Blutzuckerspiegel steigt dagegen unter der Methamphetaminbehandlung an. Der Anstieg von 127 auf 152 mg% in der ersten Stunde ist signifikant. In der zweiten Stunde beträgt der Blutzuckerspiegel 142 mg%. Dieser Wert liegt zwar noch um 15 mg% über dem Kontrollwert, ist aber nicht

mehr von diesem signifikant verschieden (Abb. I - 4).

Propranolol

Im Glykogengehalt der Leber treten innerhalb von 2 Stunden nach der i.p. Injektion von 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol keine signifikanten Veränderungen ein (Abb. II - 1). Die geringfügigen Veränderungen im Pyruvatgehalt, nämlich eine Abnahme um 16% in der ersten, bzw. um 6% in der zweiten Stunde sind ebenfalls nicht signifikant (Abb. II - 2). Das gleiche gilt für die Veränderungen im Lactatgehalt (Abb. II - 3; Abnahme um 13% in der ersten Stunde, Abnahme um 10% in der zweiten Stunde). Der vorübergehende Anstieg des Blutzuckerspiegels auf 156 $\text{mg\%}$ 1 Stunde nach der Propranolol-Injektion ist dagegen signifikant (Abb. II - 4).

Methamphetamin + Propranolol

1 Stunde nach der kombinierten Gabe von 3 $\mu\text{g/g}$ Methamphetamin s.c. und 5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol i.p. ist der Glykogengehalt um 29% abgesunken. Der Wert von 156 $\mu\text{Mol/g}$ ist sowohl vom Kontrollwert (219 $\mu\text{Mol/g}$) als auch vom Glykogengehalt der Leber nach Gabe von Methamphetamin allein (197 $\mu\text{Mol/g}$) und nach Gabe von Propranolol allein (209 $\mu\text{Mol/g}$) verschieden. In der zweiten Stunde steigt der Glykogengehalt geringfügig und nicht signifikant auf 172 $\mu\text{Mol/g}$ an. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie der nach alleiniger Behandlung mit Methamphetamin gemessene Wert und ist signifikant vom Kontroll-

wert und dem bei den nur mit Propranolol behandelten Mäusen gemessene Wert verschieden (Abb. III - 1)

Der Pyruvatgehalt ist nach 1 Stunde um 19%, nach 2 Stunden um 13% erniedrigt und liegt damit im gleichen Bereich wie bei den nur mit Propranolol behandelten Tieren. Diese Abnahme ist nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied besteht aber gegenüber den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen (Abb. III - 2).

Der Lactatgehalt ist nach 1 Stunde um 44% abgesunken und liegt damit signifikant niedriger als die anderen zu dieser Zeit gemessenen Lactatwerte und der Kontrollwert. 2 Stunden nach der Arzneimittelanwendung liegt der Lactatgehalt um 36% unter dem Ausgangswert. Dieser Wert ist signifikant verschieden vom Kontrollwert und vom Lactatgehalt der nur mit Propranolol behandelten Mäuse, aber nicht von dem der nur mit Methamphetamin behandelten Tiere (Abb. III - 3).

Im Blutzuckerspiegel treten zu keiner Zeit signifikante Veränderungen auf. Die Werte liegen zwar niedriger als bei den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant (Abb. III - 4).

Diskussion

Propranolol

Estler und Ammon haben gezeigt, daß Propranolol in einer Dosis von 20 µg/g i.p. zu deutlichen Veränderungen im Gehalt der Leber an Metaboliten des glykolytischen Kohlenhydratabbaus und zwar zu einer Zunahme des Glucose-, Fructosediphosphat-, Dihydroxyacetonphosphat- und Pyruvatgehalts sowie zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führt. Diese Befunde wurden von den genannten Autoren als Ausdruck eines verstärkten glykolytischen Kohlenhydratabbaus gedeutet. In den vorliegenden Versuchen, in denen nur ein Viertel der von Estler und Ammon verwendeten Propranololdosis zur Anwendung kam, traten keine signifikanten Veränderungen im Glykogen-, Pyruvat- und Lactatgehalt der Leber auf. Diese niedrigere Propranololdosis scheint somit die Glykolyse noch nicht zu beschleunigen. Lediglich der von Estler und Ammon beschriebene Anstieg des Blutzuckerspiegels war auch nach 5 mg/kg Propranolol zu beobachten. Die Ursache dieses Blutzuckeranstiegs, der nicht nur nach Propranolol sondern auch nach anderen β-Rezeptorenblockern wie Dichlorisoproterenol, Pronethalol und Kö 592 zu beobachten ist (Estler unveröffentl.; Mayer, Moran und Fain; Wang), ist noch nicht geklärt. Estler und Ammon vermuten, daß es sich um eine schwache sympathicomimetische Eigenwirkung der β-Rezeptorenblocker handeln könnte, wofür auch unveröffentlichte Befunde von Estler sprechen.

Es muß aber noch ein anderer Mechanismus in Erwägung gezogen werden. 5 mg/kg Propranolol führen nämlich zu einem signifikanten Abfall der unveresterten Fettsäuren im Serum (Fröhlich). Da nun reziproke Beziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bestehen (-hohe Glucosespiegel wirken antilipolytisch und hohe Fettsäurespiegel hemmen die Glykolyse und Glykogenolyse, Krause; Weber und Mitarb.; Steinberg und Vaughan), besteht auch die Möglichkeit, daß ein solcher Antagonismus zwischen Fettsäuren und Blutzucker auch für den Anstieg des Blutzuckerspiegels nach Propranolol verantwortlich sein könnte. Als Quelle der Blutglucose kommt wohl nur das Leberglykogen in Betracht, da nur Leber und Niere über eine Glucose-6-phosphatase verfügen (Ellis) und so das beim Glykogenabbau entstehende Glucose-6-phosphat in Glucose umwandeln können. Der Befund, daß das Leberglykogen nicht signifikant abnimmt, muß nicht unbedingt einen Gegenbeweis darstellen, denn einer Zunahme des Blutzuckers entspricht eine Verminderung des Leberglykogens um einen Betrag der bei den ohnehin schon großen physiologischen Schwankungen des Leberglykogengehalts praktisch nicht erfaßbar ist.

Methamphetamin

Methamphetamin führt zu einem kontinuierlichen Abfall des Glykogengehalts der Leber und anderer Organe wie z.B. Gehirn (Estler und Ammon) und Skelettmuskulatur (Fröhlich). Es ist höchst wahrscheinlich, daß diese organspezifische

Wirkung des Methamphetamin auf den Glykogenstoffwechsel mit dessen sympathicomimetischen Eigenschaften zusammenhängt, denn Sympathicomimetica wie Adrenalin und Noradrenalin stimulieren allgemein den Glykogenabbau in den Organen, indem sie die Adenylzyklase aktivieren und damit den Gehalt der Organe an zyklischem 3,5- Adenosinmonophosphat erhöhen. Zyklisches 3,5- Adenosinmonophosphat aktiviert wiederum das Phosphorylasesystem und beschleunigt so die Glykogenolyse.

In der Beschleunigung des Glykogenabbaus in der Leber ist auch die Ursache des Blutzuckeranstieges zu suchen. Das beim Glykogenabbau entstehende Glucose-1-phosphat wird in Glucose-6-phosphat umgewandelt, welches in der Leber durch die Glucose-6-phosphatase dephosphoryliert und dann als Glucose an das Blut abgegeben wird.

Weiterhin senkt Methamphetamin den Pyruvat- und Lactatgehalt der Leber. Das kann zwei Ursachen haben: einmal könnten, wie das nach Estler und Ammon wohl im Gehirn der Fall ist, die Endprodukte der Glykolyse in vermehrtem Maße zur verstärkten oxydativen Energiegewinnung in den Zitratzyklus eingeschleust werden. Hierfür spricht im Gehirn eine Zunahme des Coenzym A (Heim und Mitarb.), welches für die Überführung der aus dem glykolytischen Kohlenhydratabbau stammenden Zweikohlenstofffragmente in den Zitratzyklus unbedingt erforderlich ist. In der Leber finden sich aber für eine solche Interpretation keine Hinweise, da hier ei-

ne ähnliche Zunahme des Coenzym nicht nachweisbar war (Heim und Mitarb.). Die andere Alternative ist, daß die Glykolyse zugunsten einer vermehrten Bildung von Glucose, die als wichtiges Substrat für den während der Methamphetaminerregung gesteigerten Muskelstoffwechsel benötigt wird, eingeschränkt wird. Eine sichere Entscheidung, welche der beiden Möglichkeiten tatsächlich zutrifft, ist zur Zeit aber noch nicht möglich.

Methamphetamin + Propranolol

Bei den mit Methamphetamin und Propranolol zugleich behandelten Mäusen steigt der Blutzuckerspiegel während der zweistündigen Versuchszeit nicht signifikant an. Das dürfte durch eine vermehrte Ausschöpfung der Glucose und nicht durch eine Störung der Glucosenachlieferung von seiten der Leber bedingt sein, denn der Glykogengehalt der Leber sinkt bei den mit Methamphetamin und Propranolol behandelten Mäusen sogar noch stärker ab, als bei den nur mit Methamphetamin behandelten Tieren. Die Ursache der vermehrten Glucoseausschöpfung ist wohl darin zu suchen, daß Propranolol als Lipolysehemmstoff den Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren senkt (Fröhlich), so daß den mit Methamphetamin und Propranolol behandelten Mäusen weniger Fettsäuren zur Verfügung stehen. Da die Muskulatur bis zu 80 % ihres Energiebedarfs durch die Verbrennung von Fettsäuren deckt (Drummond), stellt eine Verminderung des Fettsäureangebotes eine erhebliche Beeinträchtigung der Substratversorgung dar, die durch eine

vermehrte Verbrennung von Glukose kompensiert werden muß. So erklärt sich auch der gegenüber den nur mit Methamphetamin behandelten Mäusen verstärkte Glykogenabbau in der Leber, denn die Leber ist das einzige Organ, das über größere Glykogenvorräte verfügt, auf die im Falle eines erhöhten Bedarfs zurückgegriffen werden kann.

Nichtsdestoweniger ist es auffallend, daß Propranolol nicht auch die Glykogenolyse in der Leber hemmt, denn unter anderen Versuchsbedingungen, z.B. im Falle des Kältestress oder bei der durch Alkohol induzierten Glykogenolyse können - wie schon erwähnt - β -Rezeptorenblocker sehr wohl den Glykogenabbau in der Leber blockieren (Ammon und Estler, Estler und Mitarb.). Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten könnte vielleicht darin liegen, daß es sich beim Kältestress und bei der Alkoholwirkung um Effekte handelt, die vorwiegend unter der Vermittlung von Adrenalin, das aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet wurde, zustande kommen, und bei der durch Methamphetamin stimulierten Glykogenolyse vorwiegend um die Wirkung von Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen, was bedeuten könnte, daß verschiedene Rezeptor-Untertypen für die Auslösung der Glykogenolyse verantwortlich sind.

Die Abnahme des Lactatgehalts, die ebenfalls über das Maß hinausgeht, das bei den nur mit Methamphetamin be-

handelten Mäusen beobachtet wurde, könnte damit zusammen hängen, daß der glykolytische Abbau der Kohlenhydrate noch stärker eingeschränkt wird. Zu berücksichtigen ist aber vor allem, daß der Lactatgehalt der Leber im Gleichgewicht mit dem Blutlactat steht, welches wiederum vorwiegend aus der Muskulatur stammt (Cori). Fröhlich konnte zeigen, daß unter den gleichen Versuchsbedingungen wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden, der Lactatgehalt der Muskulatur stark herabgesetzt ist. Damit wird es wahrscheinlich, daß weniger Lactat von der Muskulatur in die Leber fließt.

Ähnlich wie der Lactatgehalt steht auch der Pyruvatgehalt der Leber in Beziehung zum Blut- und Muskelpyruvat. Da aber nach den Untersuchungen von Fröhlich der Pyruvatgehalt der Muskulatur unter der Behandlung mit Methamphetamin und Propranolol nicht abnimmt, bleibt auch der Pyruvatgehalt der Leber im Bereich der Norm.

Die eben geschilderten Befunde zeigen, daß zwar bei den mit Methamphetamin und Propranolol behandelten Mäusen der Blutzuckerspiegel niedriger liegt als bei den nur mit Methamphetamin behandelten Tieren, daß aber der Blutzuckerspiegel nicht unter die Norm absinkt. Da im Gegensatz zu den Fettsäuren, die Aufnahme der Glucose in die Organe (ausgenommen das Gehirn) nicht von der Glucosekonzentration im Blut abhängig ist, sondern vom Insulin

gesteuert wird, bieten die vorliegenden Befunde keinen Anhalt dafür, daß die von Estler und Ammon beobachtete, durch Propranolol verursachte Abschwächung der Methamphetaminerregung durch eine Störung der Versorgung der Organe mit Glucose verursacht sein könnte. Das geht insbesondere auch daraus hervor, daß Propranolol den durch Methamphetamin verursachten Glykogenabbau in der Leber nicht nur nicht hemmt, sondern sogar verstärkt.

ZUSAMMENFASSUNG

An weißen Mäusen wurde der Einfluß von Methamphetamin und Propranolol einzeln und in Kombination auf den Gehalt der Leber an Glykogen, Pyruvat und Lactat sowie auf den Blutzuckerspiegel untersucht.

5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol i.p. führten lediglich zu einer Zunahme des Blutzuckers, verursachten aber keine Änderungen im Lactat-, Pyruvat- und Glykogengehalt der Leber.

3 $\mu\text{g/g}$ Methamphetamin allein senkten den Gehalt der Leber an Glykogen, Pyruvat und Lactat und erhöhten den Blutzuckerspiegel. Auf diese Weise wird das Kohlenhydratangebot für die extrahepatischen Organe, vor allem die während der Methamphetaminerregung besonders beanspruchte Skelettmuskulatur erhöht.

5 $\mu\text{g/g}$ Propranolol hatten keinen antagonistischen Einfluß auf die durch Methamphetamin verursachte Stimulierung der Glykogenolyse in der Leber. Der Glykogengehalt fiel unter der Behandlung mit Propranolol und Methamphetamin noch sogar schneller ab als unter Methamphetamin allein. Trotzdem fand sich kein signifikanter Anstieg des Blutzuckerspiegels. Diese Befunde erklären sich wahrscheinlich dadurch, daß Propranolol die Lipolyse hemmt, so daß zur Deckung des Energiebedarfs

in verstärktem Maße auf die Kohlenhydrate zurückgegriffen werden muß.

AMMON, H.P. T. u. ESTLER, C.-J., J. Pharm. Pharmacol,
20 , 165 (1968)

BÜCHER, T. : unveröffentlicht

CORI, C.F. Physiol. Rev. 11 , 143 (1931)

ELLIS, S.: in Root, W.S. & Hofmann, F.G. : Physiolo-
gical Pharmacology Bd. 4 S. 179 Academic
Press New York/London, (1967)

ESTLER, C.-J. u. AMMON, H.P.T., J. Neurochem. 14 ,
799 (1967)

ESTLER, C.-J., STRUBELT, O. u. AMMON, H.P.T.,
Pflügers Arch. 289 , 227, (1966)

ESTLER, C.-J., & AMMON, H.P.T. (2) Biochem. Pharmacol.
15 , 2031 (1966)

FLECKENSTEIN, A. & STÖCKLE, D. Arch. Pharmak. exp.
Path. 224 , 401. (1955)

FRÖHLICH, N., Inaug. Dissertation Erlangen, in
Vorbereitung

- GOODMAN, L.S. u. GILMAN, A. : The Pharmacological
Basis of Therapeutics, 3. Aufl.
Macmillan, New York, (1965)
- HEIM, F., LEUSCHNER, F. und ESTLER, C.-J.,
Experientia 13 , 462 (1957)
- HUGGETT, A. S. G. & NIXON, D. A. Lancet 273 II ,
368 (1957)
- KEMP, A. u. KITS van HEIJNINGEN, A.J.M. Biochem.J.
56 , 646 (1954)
- KRAUSE, E.-G. : Naturwissensch. 54 , 617 (1967)
- MAYER, S.N., MORAN, N.C. u. FAIN, J. J. Pharm.Exp.
Ther. 134 , 18 (1961)
- MUSCHOLL, E. : Pharmacol. Rev. 18 , 551 (1966)
- SCHOLZ, R. SCHMITZ, H. BÜCHER, T. u. LAUFEN, O.
Biochem. Z. 331 , 71 (1959)
- STEINBERG, D. u. VAUGHAN, M. in : Popjak. A. :
Biosynthesis of Lipids, Proc. 1st.
Intern. Congr. Biochem. Bd. 7, S.
162. Pergamon Press, Oxford 1963

STRUBELT, O. Arzneimittel- Forsch. 18 , 724 (1968)

WANG, H. : in: Root, W.S. u. Hofmann, F.G. : Physio-
logical Pharmacology, Bd. 4 S. 307 ,
Academic Press New York / London, (1967)

WEBER, E. : Grundriß der biologischen Statistik. 6.
Aufl. G. Fischer, Stuttgart, 1967

WEBER, G., Lea, M.A., Hird Convery, H.J. u. Stamm,
N.B. Adv. Enzyme Regul. 5 , 257 (1967)

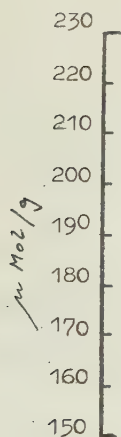


Abb. I - 1 Einfluß auf Glykogengehalt

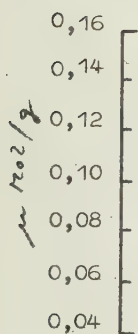


Abb. I - 2 Einfluß auf Pyruvatgehalt

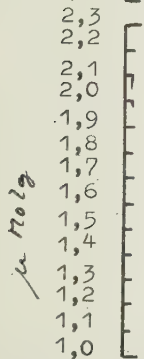


Abb. I - 3 Einfluß auf Lactatgehalt

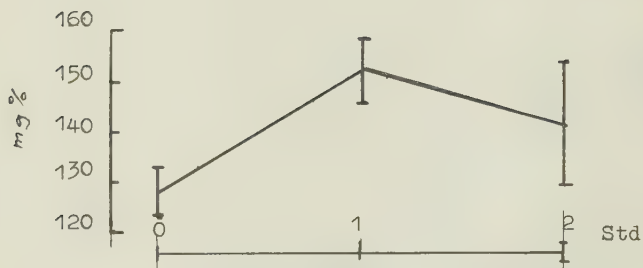


Abb. I - 4 Einfluß auf den Blutzucker

ABB.I - Veränderungen im Gehalt der Leber an Glykogen; Pyruvat, Lactat und im Blutzuckerspiegel nach Gabe von 3 µg/g Methaphetamin s.c.
(Mittelwerte und deren Streuung)

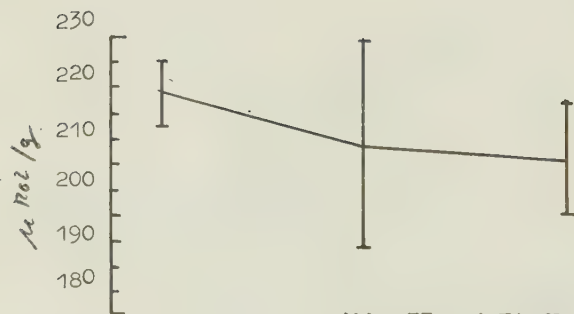


Abb. II - 1 Einfluß auf den Glykogengehalt.

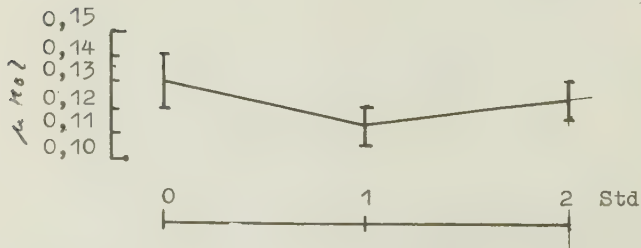


Abb. II - 2 Einfluß auf den Pyruvatgehalt

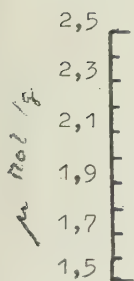


Abb. II - 3 Einfluß auf den Lactatgehalt

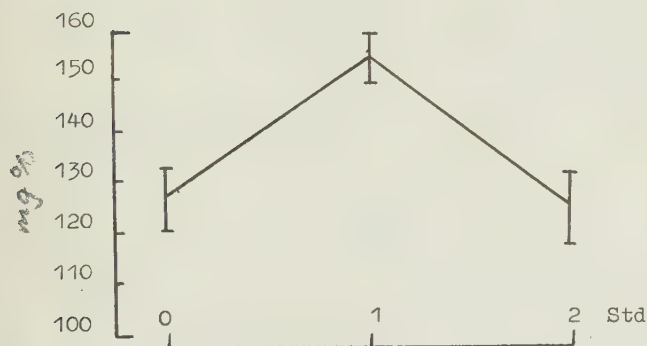


Abb. II - 4 Einfluß auf den Blutzucker

ABB.II - Veränderungen im Gehalt der Leber an Glykogen, Pyruvat, Lactat und im Blutzuckerspiegel nach Gabe von 5 µg/g Propranolol i.p.
(Mittelwerte und deren Streuung)

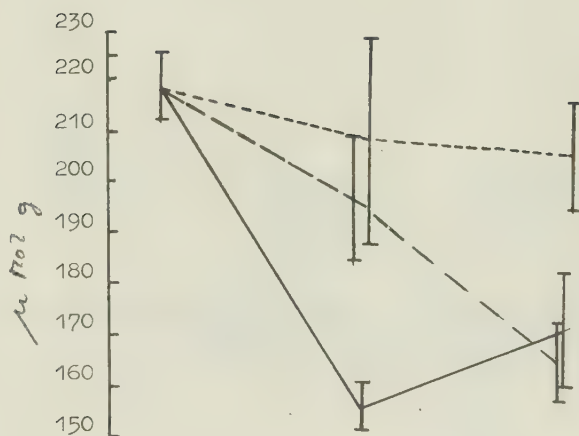


Abb. III - 1 Einfluß auf den Glykogengehalt

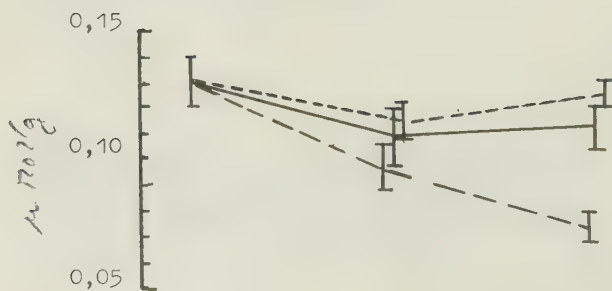


Abb. III - 2 Einfluß auf den Pyruvatgehalt

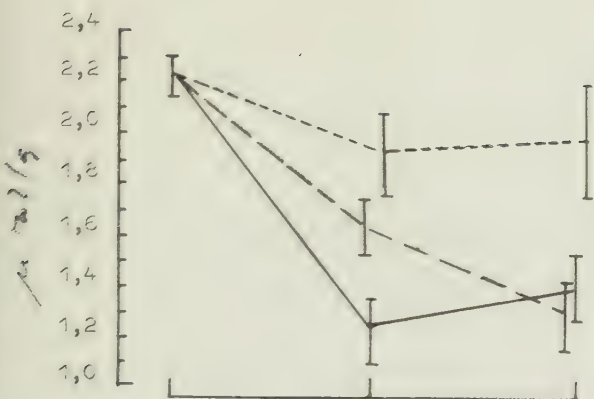


Abb. III - 3 Einfluß auf den Lactatgehalt

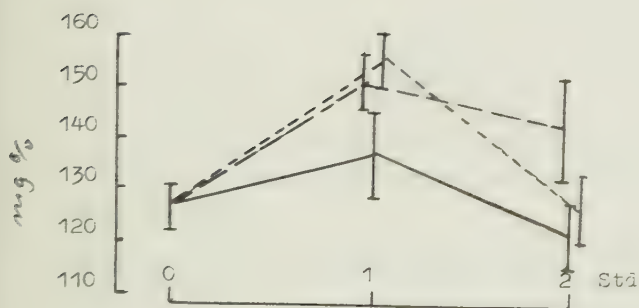


Abb. III - 4 Einfluß auf den Blutzucker

ABB.III - Veränderungen im Gehalt der Leber an Glykogen, Pyruvat, Lactat und im Blutzuckerspiegel nach Gabe von 5 µg/g Propranolol i.p. allein (---), von 3 µg/g Methamphetamin s.c. allein (---) und von Propranolol + Methamphetamin (—). (Mittelwerte und deren Streuung)

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 7. September 1943 als einziges Kind des Zahnarztes Alfred Fickl und seiner Ehefrau Theresia, geb. Pleier, in Karlsbad geboren. Wie meine Eltern bekenne auch ich mich zum römisch-katholischen Glauben.

Mit dem Kriegsende wurde unsere Familie gezwungen nach Emskirchen im Kreis Neustadt/Aisch auszusiedeln. Dort trat ich am 1. September 1949 in die Volksschule ein und wechselte dann am 1. September 1954 in die Oberrealschule in Bad Windsheim über.

Mit der Ablegung der Reifeprüfung verließ ich im Juli 1963 die Oberrealschule Bad Windsheim.

Am 1. Oktober 1963 wurde ich zur Ableistung eines verkürzten Wehrdienstes von zwölfmonatiger Dauer nach Homberg Bez. Kassel eingezogen.

Im Wintersemester 1964 begann ich dann das Studium der Zahnmedizin an der Universität Erlangen - Nürnberg, wo ich im März 1967 das Physikum ablegte. Im Juli 1967 begann ich am Pharmakologischen Institut der Universität mit einer Promotionsarbeit. Das Staatsexamen habe ich am 4. Dezember 1969 an der Universität Erlangen - Nürnberg bestanden.

Emskirchen, den 28.1.1970

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
